

US 20040110230A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

Feldbrugge et al.

(10) **Pub. No.: US 2004/0110230 A1**

(43) **Pub. Date:** **Jun. 10, 2004**

(54) **METHOD FOR DETERMINING
CONCENTRATIONS OF ANALYTES**

(76) Inventors: Rainer Feldbrugge, Munster (DE);
Andreas Gorschluter, Hamm (DE);
Meinhard Knoll, Steinfurt (DE)

Correspondence Address:
Barnes & Thornburg
11 South Meridian Street
Indianapolis, IN 46204 (US)

(21) Appl. No.: **10/450,321**

(22) PCT Filed: **Dec. 12, 2001**

(86) PCT No.: **PCT/EP01/14608**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Dec. 14, 2000 (DE)..... 100 62 173.2

Publication Classification

(51) Int. Cl.⁷ **G01N 33/53; G01N 33/50**

(52) U.S. Cl. **435/7.1; 205/777.5**

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to a method and a device for detecting and/or determining the concentration of analytes in a fluid to be analysed, for example a liquid. Methods and devices of this type are required in the field of analytical chemistry.



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 100 62 173 C 1**

⑮ Int. Cl.⁷:
G 01 N 33/50
G 01 N 27/416
G 01 N 33/68
C 12 Q 1/02
C 12 Q 1/68
C 12 M 1/34
G 01 N 33/543

⑯ Aktenzeichen: 100 62 173.2-52
⑯ Anmeldetag: 14. 12. 2000
⑯ Offenlegungstag: -
⑯ Veröffentlichungstag der Patenterteilung: 8. 8. 2002

DE 100 62 173 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑯ Patentinhaber:
Institut für Chemo- und Biosensorik Münster e.V.,
48149 Münster, DE

⑯ Vertreter:
PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 80336
München

⑯ Erfinder:
Feldbrügge, Rainer, Dipl.-Ing., 48143 Münster, DE;
Gorschlüter, Andreas, Dr., 59069 Hamm, DE; Knoll,
Meinhard, Dr., 48565 Steinfurt, DE; Roß, Bernd, Dr.,
48149 Münster, DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	198 22 123 A1
DE	197 51 706 A1
WO	97 45 740 A1
WO	88 08 541 A1
WO	88 08 528 A1

⑯ Verfahren zur Bestimmung von Analytkonzentrationen
⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren sowie
eine Vorrichtung zur Erfassung und/oder Bestimmung der
Konzentration von Analyten in einem zu analysierenden
Fluid, beispielsweise einer Flüssigkeit. Derartige Verfah-
ren und Vorrichtungen werden im Bereich der Analytik
benötigt.

DE 100 62 173 C 1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren sowie eine Vorrichtung zur Erfassung und/oder Bestimmung der Konzentration von Analyten in einem zu analysierenden Fluid, beispielsweise einer Flüssigkeit. Derartige Verfahren und Vorrichtungen werden im Bereich der Analytik benötigt.

[0002] Aus dem Stand der Technik, beispielsweise der DE 197 51 706 A1 ist ein Verfahren bekannt, bei dem zum Nachweis von Analyten Mikropartikel verwendet werden, deren elektrische Eigenschaften von denjenigen der sie umgebenden Meßlösung verschieden sind. Die Mikropartikel binden dabei spezifisch an den Analyten oder kompetitiv zum Analyten an einem als Unterlage dienenden Substrat. Die Analyten werden dann über die Änderung eines von Elektroden erzeugten elektrischen Feldes nachgewiesen, die von an ihnen gebundenen Mikropartikeln oder statt ihrer von an dem Substrat gebundenen Mikropartikeln hervorgerufen werden.

[0003] Es wird folglich nach dem Stand der Technik für den Strom zwischen einer Meßelektrode und einer Gegenelektrode in einer Elektrolytlösung eine Änderung vorhergesagt, wenn ein Partikel mit unterschiedlichen dielektrischen Eigenschaften als die der Elektrolytlösung sich in unmittelbarer Nähe der Elektrode befindet. Diese Stromänderung wird durch die vom Partikel induzierte Änderung des elektrischen Feldes vor der Elektrode hervorgerufen, wobei eine Messung ohne jeden Stoffumsatz erfolgt. Die Größe des Meßsignals hängt davon ab, wieviel Partikel sich in unmittelbarer Nähe der Elektrode befinden. Die Änderung des Stroms zeigt dabei jedoch keine lineare Abhängigkeit von der Anzahl der Partikel in der unmittelbaren Nähe der Elektrode.

[0004] Bei diesem Verfahren nach dem Stand der Technik hängt die Änderung des elektrischen Feldes mit zunehmenden Abstand von einer im Elektrolyt befindlichen Elektrode von der Konzentration des Elektrolyten ab. Auch die Partikel-induzierten Änderungen des elektrischen Feldes sind abhängig von der Elektrolytkonzentration. Es können bei identischer Analytkonzentration auch unterschiedliche Signale entstehen, da der zu bestimmende Analyt immer in einer Elektrolytmatrix vorliegt, deren Zusammensetzung oft nicht bekannt ist. Für eine Kalibrierung ist daher eine Aufreinigung der Probe und der Partikelsuspension erforderlich.

[0005] Nachteilig ist an dem Verfahren nach dem Stand der Technik weiterhin, daß das Meßsignal von der Elektrolytkonzentration abhängt und damit temperaturabhängig ist. Auch dies erschwert eine Kalibrierung. Die Analyse wird weiterhin durch eine mögliche Drift des Meßstroms beeinträchtigt.

[0006] Weiterhin ist bei dem Verfahren nach dem Stand der Technik nachteilig, daß lediglich die Anzahl gebundener Partikel auf den Elektroden festgestellt werden kann, über die Anzahl der Bindungen, mit denen ein Partikel auf einer Elektrode festgehalten wird, jedoch keine Aussage getroffen werden kann.

[0007] Die DE 198 22 123 A1, die eine Zusatzanmeldung zu der vorerwähnten DE 197 51 706 A1 ist, offenbart ein Nachweisverfahren, bei dem ebenfalls Markerpartikel verwendet werden, deren elektrische Eigenschaften von den elektrischen Eigenschaften der Meßlösung verschieden sind, so daß die gebundenen Markerpartikel Störungen eines durch eine Elektrodenanordnung erzeugten elektrischen Feldes verursachen. Dabei wird eine Blende vor die Elektroden gesetzt, die der Meßlösung zugewandt ist und eine kleine Öffnung aufweist. Die Öffnung der Blende erzeugt nun ein inhomogenes elektrisches Feld, dessen Feldlinien

durch die kleine Öffnung der Blende hindurchgehen. Damit können neben Mikroelektroden auch großflächigere Elektroden zur Erzeugung des erforderlichen inhomogenen elektrischen Feldes verwendet werden.

[0008] Die WO 88/08541 offenbart einen kapazitiven Affinitätsensor mit einem dreidimensionalen Array für molekulare Bindungsstellen. Dabei werden zwischen zwei Elektroden Rezeptormoleküle immobilisiert, die den Analyten binden können. Eine derartige Bindung wird dann über die Änderung der dielektrischen Eigenschaften zwischen den beiden Elektroden nachgewiesen.

[0009] Die WO 88/08528 mit gleichem Zeitraum wie die WO 88/08541 offenbart eine prinzipiell ähnliche Anordnung, wobei auch hier die Änderung der dielektrischen Eigenschaften zwischen zwei Elektroden zum Nachweis von Analyten erfaßt wird.

[0010] Die WO 97/45740 offenbart einen Sensor zum Nachweis von Molekülen, bei dem auf die Oberfläche eines magnetoresistiven Elementes ein spezifischer Rezeptor angeordnet ist. Dieser Rezeptor bindet die nachzuweisenden Analytmoleküle, wobei diese ihrerseits zuvor an ein magnetisches Element, wie z. B. ein magnetisches Bead angekoppelt wurde. Bindet das Analytmolekül an den Rezeptor, so kommt das magnetische Bead in die Nähe des magnetoresistiven Elementes und erzeugt ein magnetisches Feld, das auf letzteres wirkt. Aufgrund dieses magnetischen Feldes ändert sich dann der Widerstand des magnetoresistiven Elementes, so daß über eine einfache Widerstandsmessung die Bindung von Analytmolekülen nachgewiesen werden kann.

[0011] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Erfassung und/oder Bestimmung der Konzentration von Analyten in einem zu analysierenden Fluid mit großer Genauigkeit und Spezifität zur Verfügung zu stellen.

[0012] Diese Aufgabe wird durch das Verfahren nach Anspruch 1 sowie die Vorrichtung gemäß Anspruch 29 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Verfahrens und der erfindungsgemäßen Vorrichtung werden durch die jeweiligen abhängigen Ansprüche gegeben.

[0013] Erfindungsgemäß wird das zu analysierende Fluid mit Partikeln in Kontakt gebracht, auf deren Oberfläche für den Analyten spezifische erste Fängerstoffe, die den Analyten binden, angeordnet sind. Als Fängerstoffe eignen sich beispielsweise Antikörper, Antikörperfragmente oder ganz allgemein Rezeptoren für als Liganden fungierende Analyten.

[0014] Die Partikel werden anschließend oder zugleich mit mindestens einer Elektrode in Kontakt gebracht, auf deren Oberfläche ebenfalls für den Analyten spezifische zweite Fängerstoffe angeordnet sind. Die Elektrode befindet sich dabei in einer Elektrolytlösung, die eine elektrochemisch umsetzbare Substanz enthält, oder sie wird in eine solche Elektrolytlösung anschließend eingebracht. Die Partikel können dabei bereits vor dem Aufringen auf die Elektrode mit dem zu analysierenden Fluid in Kontakt gebracht werden und erst anschließend auf die Elektrode oder in die Elektrolytlösung eingebracht werden oder sie werden gemeinsam mit dem zu analysierenden Fluid auf die Elektrode aufgebracht oder in die Elektrolytlösung eingebracht.

[0015] Wird nun an die Elektrode eine Spannung angelegt, so erfolgt bei Elektroden, an die keine Partikel gebunden sind, ein elektrochemischer Umsatz der elektrochemisch umsetzbaren Substanz. Sind jedoch Teile der Elektrodenoberfläche oder, sofern es sich um eine Mikroelektrode handelt, die gesamte Elektrodenoberfläche durch in Sandwichanordnung gebundene Partikel blockiert, so kann kein

elektrochemischer Umsatz erfolgen, so daß auch kein Strom über die Elektrode beobachtet wird.

[0016] Entscheidend ist nun bei dem erfindungsgemäßen Verfahren, daß auf die Partikel eine kontinuierlich ansteigende und skalierbare Kraft ausgeübt wird, so daß die Partikel bei Überschreiten einer bestimmten Stärke der Kraft von der Elektrodenoberfläche entfernt werden. Dies setzt unmittelbar die Elektrodenoberfläche frei, so daß nun ein elektrochemischer Umsatz folgen kann. Bei Erreichen einer bestimmten Stärke der Kraft nimmt also der Strom über die Elektrode sprunghaft zu. Die mit diesem sprunghaften Stromanstieg korrelierte Kraft gibt eine Aussage nicht nur über die Anzahl der gebundenen Partikel auf der Elektrodenoberfläche sondern auch über die Bindungsstärke, d. h. über die Anzahl der Bindungen zwischen Elektrode und Partikel durch die Sandwichanordnung.

[0017] Das erfindungsgemäße Verfahren hat nun einige entscheidende Vorteile gegenüber dem Stand der Technik. Zum einen ist die Sprungfunktion des Stromes einfach detektierbar, wobei ein exakter Meßwert des Stromes nicht relevant ist, da lediglich die Stärke der Kraft eine Aussage über die Bindung gibt. Auch eine Drift des elektrochemischen Signals beeinflußt nicht die Analyse. Dies gilt auch für variierende Probenmatrices, für die Temperatur oder gar Elektrodeneffekte.

[0018] Das erfindungsgemäße Verfahren ist sehr empfindlich und besitzt ein großes Signal gegenüber dem Verfahren aus dem Stand der Technik, so daß ein Einzelpartikelnachweis bei gutem Signal-, Rausch-Verhältnis möglich ist. Überschüssige Partikel in der Elektrolytlösung sind für die Messung selbst ohne Belang. Entscheidend ist lediglich die geometrische Abdeckung der Elektrode durch in Sandwichanordnung gebundene Partikel. Eine Kalibrierung des Verfahrens oder der Vorrichtung ist daher nicht erforderlich.

[0019] Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist zum einen über die Bestimmung der Anzahl und/oder Größe der Stufen in dem über die Elektrode gemessenen Strom eine Bestimmung der Anzahl gebundener Partikel pro Elektrode möglich. Zum anderen ist die Bindungsstärke bestimmt durch die Anzahl an Sandwichkomplexen, die sich wiederum durch die Analytkonzentration bestimmt. Die Kraft, die bei einem sprunghaften Ansteigen des Stromflusses gemessen wird, ist folglich mit der Analytkonzentration korrikt. Dies ermöglicht auch eine einfache Kalibration der Gesamtanordnung, sofern gewünscht, vorab.

[0020] Vorteilhafterweise kann an die Elektrode eine Spannung angelegt werden, die sowohl einen Gleichspannungs- als auch einen Wechselspannungsanteil besitzt. Der Gleichspannungsanteil wird dabei so eingestellt, daß er alleine bereits eine Umsetzung der elektrochemisch umsetzbaren Substanz und damit einen Stromfluß bewirkt. Zur Bestimmung der Sprungfunktion des Stromflusses wird jedoch lediglich nun der elektrische Strom erfaßt, der durch die Wechselspannung hervorgerufen wird. Durch eine derartige Verfahrensführung kann die Sprungstelle, bei der die Partikel aufgrund der äußeren Kraft von der Elektrode abgelöst werden, noch genauer erfaßt werden.

[0021] Besonders vorteilhafte Verfahrensführungen, die die Bestimmung der tatsächlich auf die Partikel wirkenden Kräfte und eine gleichzeitige Messung und Kalibrierung ermöglichen, ergeben sich, wenn bei Verwendung eines Arrays aus vielen einzelnen Elektroden nicht alle Elektroden gleichartig mit Antikörpern belegt sind, sondern einige Elektroden z. B. anstelle der Antikörper eine Schicht mit immobilisiertem Biotin aufweisen. Dann lassen sich auch Partikel binden, die selbst keine Antikörper tragen. Statt dessen kann die Partikeloberfläche auch z. B. mit Avidin belegt sein. In diesem Fall können die Partikel über eine Avi-

din-Biotin-Bindung auf der Elektrode fixiert werden. Dieses von der Analytkonzentration unabhängige Anbinden von Partikeln kann nun mit unterschiedlicher Stärke erfolgen.

[0022] Bei gleicher Elektrodenbelegung mit Biotin können Partikel, die wenig Avidin auf ihrer Oberfläche tragen, nur schwach gebunden werden, wohingegen Partikel, deren Oberfläche eine größere Menge Avidin aufweist, erheblich stärker gebunden werden. Die Menge Avidin auf der Partikeloberfläche läßt sich durch den chemischen Funktionalisierungsprozeß der Partikel einstellen.

[0023] Gibt man nun zu dem Elektrodenarray, welches sowohl die mit Antikörpern belegten Partikel als auch die mit zwei unterschiedlichen Mengen an Avidin belegten Partikel binden kann, die entsprechenden Partikel hinzu, so werden alle drei Arten mit unterschiedlichen Bindungskräften an der Elektrode festgehalten. Bei Erhöhung der auf die Partikel wirkenden Kraft werden dann zuerst die schwach gebundenen Partikel von der Elektrode entfernt und nachfolgend die stärker gebundenen. Die Zeitpunkte des Abreißens der

mit unterschiedlichen Mengen Avidin belegten Partikeln dienen als Maß für die tatsächlich wirksame Kraft auf die Partikel. Unterschiede im magnetischen Verhalten bei verschiedenenartigen Partikeln (z. B. wenn der Sensor später mit einer anderen Charge des Herstellers, einer Charge eines anderen Herstellers oder mit anderem magnetischem Material betrieben werden soll) lassen sich dadurch aus der Meßkurve eliminieren. Da die Bindungskräfte für die mit Biotin-Avidin-Komplexen gebundenen Partikel bekannt und leicht reproduzierbar sind, hat man somit die Möglichkeit, in ei-

nem einzigen Arbeitsschritt sowohl eine Kalibrierung des Meßsystems vornehmen zu können als auch die Abreißkraft von Partikeln, die mittels Antigen-Antikörper-Wechselwirkungen gebunden waren, zu bestimmen.

[0024] Ein anderes Verfahren, mit dem gleichzeitig eine Messung und Kalibrierung erfolgen kann, benutzt zusätzlich zu den mit Antikörpern belegten Partikeln zwei weitere Arten von Partikeln, von denen jede Art mit einer unterschiedlichen Substanz an der Oberfläche so belegt ist, daß die beiden Arten von Partikeln mit einer unterschiedlichen Kraft und unabhängig von der Analytkonzentration an der Elektrode gebunden werden.

[0025] Ebenso können für die Kalibrierung, wie im obigen Beispiel beschrieben, einige der Elektroden des Arrays mit z. B. Biotin belegt werden und zusätzlich zu den mit Antikörpern belegten Partikeln können Partikel hinzugegeben werden, die z. B. eine konstante Avidinbelegung der Oberfläche aufweisen. Wenn die mit Avidin belegten Partikel nun unterschiedlich stark magnetisierbar sind oder unterschiedliche Durchmesser aufweisen, lassen sich durch Einwirken

einer einzigen von außen erzeugten Kraft zwei unterschiedliche Kräfte auf die Avidin-Biotin-Bindung ausüben. Auch hierbei läßt sich die reproduzierbar herstellbare Bindungskraft der Avidin-Biotin-Bindung nutzen, um die tatsächlich wirkende Kraft zu bestimmen, die auf die mit anderen Mechanismen, z. B. Antikörper-Antigen-Wechselwirkungen, an den übrigen Elektroden gebundenen Partikel wirkt.

[0026] Bei einem weiteren Verfahren sind alle Elektroden gleichartig mit Fängermolekülen belegt. Dann kann eine gleichzeitige Messung und Kalibrierung erfolgen, wenn zusätzlich zum Analyten und den mit Fängermolekülen belegten Partikeln noch Partikel ohne Fängermoleküle zugegeben werden, deren Oberfläche direkt mit einer gewissen Anzahl von Analytmolekülen belegt ist. Beispielsweise werden zusätzlich 2 Arten von Partikeln addiert, deren Oberfläche in dem einen Fall bereits viele Analytmoleküle aufweist und in dem anderen Fall nur wenige Analytmoleküle. Nachdem alle drei Arten von Partikeln mit der Probe in Kontakt gekommen sind, binden sie mit unterschiedlicher Bindungs-

stärke an den Elektroden und werden anschließend durch unterschiedlich starke Kräfte wieder von den Elektroden entfernt. Wenn die Konzentration der Analytmoleküle auf den Partikeln ohne Fänger moleküle bekannt ist, lassen sich die Kräfte, die zum Entfernen dieser Partikel von der Elektrode erforderlich sind, für eine Bestimmung der Analytmoleküle auf den Partikeln mit Fänger molekülen und damit für eine Konzentrationsbestimmung des Analyten nutzen.

[0027] Vorteilhaft ist weiterhin, daß bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kein separater Waschschrift oder eine Aufreinigung der Probe erfolgen muß, da nicht gebundene überschüssige Partikel keine Bedeutung für das Verfahren bzw. die Messung haben. Diese werden sogar zu Beginn der Messung von einer geringen Kraft von der Elektrode entfernt.

[0028] Festzuhalten ist, daß das erfindungsgemäße Verfahren in mehreren Varianten durchgeführt werden kann. Zum einen können Analyt und Partikel vorinkubiert und anschließend in eine Meßzelle mit der Elektrode überführt werden oder auch in der Meßzelle selbst gemischt werden. Zum anderen kann die elektrochemisch umsetzbare Substanz entweder bereits in der Meßzelle enthalten sein, dieser nachträglich zugegeben werden oder gar in der Meßzelle selbst vorab oder nachträglich erzeugt werden.

[0029] Als Kraft, die auf die Partikel ausgeübt wird, kommen mechanische Kräfte, die beispielsweise durch Strömung oder Schall erzeugt werden, als auch elektrische oder magnetische Kräfte in Frage, sofern die Partikel elektrische oder magnetische Eigenschaften aufweisen.

[0030] In dem letzteren Falle ist es auch möglich, die Partikel zuvor auf die Elektrode mittels eines elektrischen oder magnetischen Feldes zu fokussieren und hierdurch die Empfindlichkeit der Gesamtanordnung und des gesamten Verfahrens weiter zu steigern.

[0031] Statt einer Elektrode können auch mehrere Elektroden, beispielsweise in einem Elektrodenarray angeordnet, verwendet werden. Diese können dann in Summe geschaltet oder gekoppelt werden oder auch einzeln geschaltet gemessen werden.

[0032] Werden als Elektroden Mikroelektroden verwendet, insbesondere mit einer dem Querschnitt der Partikel vergleichbaren Größe ihrer Oberfläche, so wird eine besonders ausgeprägte Sprungfunktion beobachtet, da mit gebundenem Partikel nahezu kein elektrochemischer Umsatz stattfindet, während dieser ohne gebundene Partikel seinen Maximalwert erreicht. Die Elektroden können weiterhin in eine Isolatormatrix eingebettet werden, in der die Eigenschaften jeder Elektrode gezielt beeinflußt werden kann.

[0033] Besonders vorteilhaft werden als Partikel magnetische Beads mit einem Partikeldurchmesser zwischen 1 µm und 3 µm verwendet, deren Oberfläche modifiziert ist, um die Fängerstoffe zu binden und zu immobilisieren.

[0034] Beispielhaft soll im folgenden das erfindungsgemäße amperometrische Meßverfahren erläutert werden.

[0035] In einer Meßzelle befinden sich eine Arbeitselektrode, eine Gegenelektrode und evtl. zusätzlich eine Referenzelektrode. Die Arbeitselektrode (vorzugsweise Mikroelektrode) befindet sich auf einem Chip, auf dem ebenso Gegen- und auch Referenzelektrode untergebracht sein können. Die Meßzelle ist gefüllt mit einer Elektrolytlösung, die eine elektrochemisch umsetzbare Substanz bereits enthält. Diese Substanz kann aber auch nachträglich zugegeben werden oder während des Analysevorgangs erzeugt werden. Weiterhin befinden sich dort Analytmoleküle, geeignete Fänger moleküle für den Analyten sowie Mikropartikel, die ebenfalls den Analyten binden können.

[0036] An die Arbeitselektrode wird ein konstantes Potential gelegt. Wenn dieses Potential hinreichend groß ist, so

daß eine elektrochemische Umwandlung des elektroaktiven Stoffs möglich ist, fließt ein elektrischer Strom durch die Lösung. Dieser hängt u. ä. von der Art des elektroaktiven Stoffs, der Elektrodenfläche, dem Diffusionskoeffizienten und vom Massentransport in der Lösung ab. Für die elektrochemische Umsetzung sind Redoxreaktionen sowie andere elektrochemische Reaktionen, die zu einem Stromfluß führen, geeignet. In vielen Fällen sind Potentiale im Bereich von -1 V bis +1 V ausreichend. Als Elektroden können einzelne Platinelektroden mit einem Durchmesser von 1-5 µm dienen, aber es sind ebenso größere oder auch kleinere Elektroden einsetzbar. Solche Mikroelektroden können einzeln oder auch parallelgeschaltet als Elektrodenarray eingesetzt werden. Der Nachweis von Mikropartikeln kann alternativ

zum beschriebenen Verfahren auch durch Anlegen eines konstanten Potentials, welchem zusätzlich eine Wechselspannungskomponente überlagert ist, erfolgen.

[0037] Mit dieser Vorrichtung ist es möglich, einzelne in der Elektrolytlösung vorhandene Mikropartikel nachzuweisen. Die von außen zugefügten Mikropartikel haben typischerweise einen Durchmesser von 1-3 µm, können aber je nach Anwendung auch kleiner oder größer sein.

[0038] Idealerweise besitzen die Mikropartikel eine sphärische Form, doch wären auch andere Formen einsetzbar. Ihre äußere chemische Zusammensetzung spielt für den Partikelnachweis nur eine unwesentliche Rolle, so daß Mikropartikel aus Glas, Polystyrol (gemeinhin als Latexpartikel bezeichnet) oder auch anderen Substanzen benutzt werden können. Wichtig ist jedoch, daß die Mikropartikel magnetisierbar sind, so daß über ein von außen angelegtes magnetisches Feld eine Kraft auf die Mikropartikel ausgeübt werden kann. Wenn die Partikel nicht magnetisierbar sind, könnten allerdings auch über andere Techniken (z. B. per Strömung oder mittels Ultraschall) Kräfte auf die Partikel ausgeübt werden. Alle geeigneten Kräfte müssen sich reproduzierbar und skalierbar einstellen lassen.

[0039] Der an der Mikroelektrode registrierte Stromfluß hängt, wie beschrieben, u. a. von der Menge elektroaktiver Substanz ab, die in einem bestimmten Zeitintervall die Elektrode erreicht. Befindet sich nun ein Mikropartikel in unmittelbarer Nähe zur Elektrode (direkt auf der Elektrode), so erreichen pro Zeiteinheit weniger elektroaktive Moleküle die Elektrodenfläche. Als Folge davon ermittelt man einen kleineren Stromfluß. Wird das Partikel darauf folgend durch eine äußere Kraft von der Elektrode entfernt, steigt der Stromfluß wieder an. Über eine Bestimmung des fließenden Stroms ist es also möglich zu entscheiden, ob sich ein Partikel auf der Elektrode befindet oder nicht. Der Nachweis eines Partikels erfolgt dabei sehr empfindlich, denn ein einzelnes Partikel auf einer Mikroelektrode kann schon eine Stromänderung von bis zu 100% hervorrufen. Gleichzeitig ist eine hohe Selektivität vorhanden, denn eine Signalveränderung tritt nur ein, wenn sich ein Partikel tatsächlich direkt auf einer Elektrode befindet. Partikel, die in der Lösung verbleiben oder an anderen Stellen des Chips anbinden, führen zu keiner Beeinflussung und damit zu keiner Störung des Signals.

[0040] Wenn Mikroelektroden und Mikropartikel zusätzlich mit Substanzen (gleichartig oder unterschiedlich) so beladen sind, daß bei Vorhandensein des zu bestimmenden Analyten eine Sandwichbildung (Platinelektrode-Rezeptor 1-Analyt-Rezeptor 2-Mikropartikel) auf der Mikroelektrode stattfinden kann, wird auch hierbei eine Abnahme des Stromflusses registriert, wenn diese Sandwichbildung tatsächlich einsetzt. In Abhängigkeit der Analytkonzentration ist nun mehr oder weniger Kraft erforderlich, um diese Sandwichbildungen wieder rückgängig zu machen (je nach Analytkonzentration sind mehr oder weniger Bindungen be-

teiligt). Bei magnetisierbaren Mikropartikeln kann von außen über ein magnetisches Feld eine Kraft auf die Sandwichbindungen ausgeübt werden. Ist die Kraft groß genug, werden die Bindungen am Analyten gelöst und das Partikel wird von der Elektrode entfernt. Der Zeitpunkt der Trennung wird als Signal im Stromfluß registriert. Bei einer skalierbaren Kraft ist es somit möglich, die Bindungsstärke der Analytmoleküle zu bestimmen und damit eine Konzentrationsbestimmung des Analyten in der untersuchten Probe vornehmen zu können. Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß die Bindungsstärke des Analyten innerhalb des Sandwiches geringer als die anderen Bindungsstärken innerhalb des Komplexes (Partikel-Substanz 2, bzw. Platinelektrode-Substanz 1) ist. Dies läßt sich durch geeignete Auswahl der verwandten Substanzen einstellen. In Verbindung mit dem beschriebenen Nachweisverfahren für Mikropartikel ist auch der Nachweis extrem weniger Analytmoleküle möglich.

[0041] Wenn als Arbeitselektroden eine einzelne Mikroelektrode oder ein Array mit einzeln adressierbaren Mikroelektroden benutzt werden, läßt sich an jeder Elektrode separat die jeweilige Bindungsstärke messen. Bei Verwendung eines Arrays mit parallelgeschalteten Elektroden wird ein Mittelwert über alle Bindungsstärken registriert.

[0042] Um eine magnetische Kraft auf jedes einzelne Partikel, welches sich auf einer Mikroelektrode befindet, ausüben zu können, kann von außen ein geeigneter Magnet (Permanentmagnet, Elektromagnet) den Partikeln genähert werden. Über eine Variation des Abstands zu den Partikeln ist eine Variation der Kraft möglich. Bei einem Elektromagneten ist zusätzlich eine Regelung der Kraft durch eine Regelung der Stromstärke innerhalb der Magnetspulen möglich. Weiterhin können die Mikroelektroden, die sich auf einem Chip befinden, jeweils von einer Mikrosprule umgeben sein. Wenn sich das gesamte System (Chip mit Mikroelektroden, Mikrosprulen, magnetisierbaren Partikeln, Elektrolytlösung) in einem konstanten oder variablen magnetischen Feld befindet, welches durch Permanentmagnete oder Elektromagnete erzeugt wird, läßt sich durch einen regelbaren Stromfluß innerhalb der Mikrosprulen auf dem Chip eine skalierbare Kraft auf die magnetisierbaren Partikel ausüben.

[0043] Weiterhin kann eine Kraft auf die gebundenen Partikel durch Erzeugen einer Strömung des Elektrolyten relativ zur Chipoberfläche (und damit auch relativ zu den Partikeln) ausgeübt werden. Der Chip befindet sich hierzu am besten in einem Fluidiksystem; die Strömung wird z. B. durch eine Pumpe erzeugt. Durch Variation der Fließgeschwindigkeit ist eine Veränderung der Kraft auf die Partikel möglich. Auch durch Einkoppeln von Schallschwingungen in den Elektrolyten, beispielsweise Ultraschallschwingungen, lassen sich Kräfte auf die Partikel ausüben, die zum Bruch des Sandwichkomplexes führen können. Hierbei ist über eine variable Kopplung des Schallgebers an das Meßsystem oder über eine Variation der Schalleistung eine Veränderung der wirkenden Kräfte möglich. In beiden Fällen (Ablösung per Strömung bzw. per Schall) können die benutzten Mikropartikel magnetisierbar sein, allerdings ist dies hierbei keine notwendige Voraussetzung für den Partikelnachweis.

[0044] Potentielle Analyten bzw. Fängerstoffe ergeben sich durch ihre Eigenschaften wie z. B. den molekularen Wechselwirkungen zwischen Rezeptor-Ligand, Antikörper-Antigen, Antikörper-Hapten, Antikörperfragment-Antigen, Aptameren, Proteinen, Nukleinsäuren Oligonukleotide, DNA, RNA und Wechselwirkung mit Zellen.

[0045] Das Verfahren kann am Beispiel eines Proteins beschrieben werden. Der Einfachheit halber wird die Immobilisierung eines Anti-Maus-Antikörpers auf der Elektrodenoberfläche und die Immobilisierung eines Maus-Antikörpers auf der Beadoberfläche durchgeführt. In einer Sand-

wichkonfiguration können auch beide Oberflächen mit Anti-Maus-Antikörpern belegt sein, so daß die Maus-Antikörper als freie Analyten fungieren. Parallel und funktionsgleich zu dieser Methode wird Biotin auf der Oberfläche immobilisiert. Bei Zugabe von Streptavidin bildet sich eine starke Wechselwirkung (Bindung) zwischen Rezeptor und Ligand aus.

[0046] Immobilisierungsmethoden von Fängermolekülen auf Platinoberflächen sind umfangreich publiziert, beispielsweise in der DE 100 36 907.3 des vorliegenden Anmelders, der US 5,436,161 oder der WO 94/06485.

[0047] Vorzugsweise werden magnetische Beads mit einem Durchmesser von 0,1–5 µm verwendet. Das magnetische Material der Beads wird üblicherweise durch eine Polymerschicht (z. B. Latex, Polyvinyl) ummantelt und standardisiert mit chemisch funktionellen Gruppen voraktiviert. Die Beads lassen sich so mit Verfahren wie EDC/NHS-Aktivierung mit z. B. Antikörpern belegen. Strepavidin-Beads als auch Beads mit unterschiedlichen Rezeptoren sind kommerziell erhältlich.

[0048] Es zeigen:

[0049] Fig. 1A einen Ausschnitt aus einem Chip mit einer Mikroelektrode;

[0050] Fig. 1B den Ausschnitt aus Fig. 1A mit gebundem Mikropartikel;

[0051] Fig. 2A eine mögliche Anordnung von Mikroelektroden und Mikrosprulen gemäß der Erfindung;

[0052] Fig. 2B eine weitere mögliche Anordnung einer Mikroelektrode mit Magnet gemäß der Erfindung;

[0053] Fig. 3 zwei Beispiele für das erfundungsgemäße Verfahren bei niedriger und hoher Analytkonzentration.

[0054] Fig. 1A zeigt den Ausschnitt eines Chips mit einer Mikroelektrode, der mit gängigen Dünnschicht- oder Lithographieverfahren der Halbleiterindustrie hergestellt werden kann. Der Chip weist eine Trägerschicht 1 auf, auf der eine Metallschicht 2 aus Platin aufgebracht ist. Diese Metallschicht 2 ist durch eine Isolatorschicht 3 derart abgedeckt, daß eine kreisrunde Öffnung 4 in dem Isolator verbleibt, an der die Oberfläche der Platinenschicht 2 frei zutage tritt. Das Bezugszeichen 9 bezeichnet die Feldlinien eines an der Elektrode 2 durch ein angelegtes elektrisches Feld sich einstellenden Diffusionsfeldes.

[0055] Anstelle einer Elektrode könnten selbstverständlich auch mehrere Elektroden entsprechend vorhanden sein.

[0056] Das Diffusionsfeld der Mikroelektrode, das durch die Feldlinien 9 angedeutet ist, stellt sich gewöhnlich bei einer elektrochemischen Reaktion an der Elektrode nach einiger Zeit ein.

[0057] Fig. 1B zeigt dieselbe Anordnung, wobei jedoch an der offenliegenden Oberfläche der Metallschicht 2 ein Mikropartikel 5 gebunden ist. Dies führt dazu, daß an der Elektrode der elektrochemische Stoffumsatz stark verringert wird. Dies führt zu einer Veränderung des Diffusionsfeldes vor der Mikroelektrode 2, wie es auch durch die Feldlinien 9 dargestellt ist.

[0058] Fig. 2A zeigt eine mögliche Anordnung von zwei Mikroelektroden 6, 6' auf einem Substrat in der Aufsicht. Diese Mikroelektroden 6, 6' sind durch Leiterbahnen 8, 8' umgeben, die Mikrosprulen darstellen.

[0059] Diese Mikrosprulen werden über elektrische Zuleitungen 13, 13' von einer Spannungsversorgung 14 mit Strom versorgt. Mittels dieser Mikrosprulen lassen sich magnetische Felder auf erfundungsgemäße Mikropartikel ausüben, um diese auf die Elektroden 6, 6' zu fokussieren und anschließend eine kontinuierlich ansteigende skalierbare magnetische Kraft auf gebundene Mikropartikel 5 auszuüben, um diese von den Elektroden 6, 6' zu lösen. Im Moment des Lösens des Mikropartikels erfolgt ein sprunghafter Anstieg

der elektrochemischen Umsetzung und damit des Stromflusses durch die Elektrode, so daß die zugehörige Kraft registriert und als Maß für die Anzahl der Bindungsstellen und damit als Maß für die Analytkonzentration erfaßt werden kann.

[0059] Fig. 2B zeigt demgegenüber eine entsprechende Anordnung, bei der neben der Spule 8, die die Elektrode umgibt, ein weiterer Magnet 7, beispielsweise ein Permanentmagnet oder ein Elektromagnet so angeordnet ist, daß er eine von der Elektrodenoberfläche wegweisende Kraft auf den Mikropartikel 5 ausübt. Der Magnet 7 kann der Elektrode angenähert oder von dieser entfernt werden, so daß die auf den Mikropartikel 5 ausgeübte Kraft skaliert werden kann.

[0060] Fig. 3 zeigt noch einmal das Meßprinzip der vorliegenden Erfindung, wobei in Fig. 3A der Fall mit geringer Analytkonzentration und in Fig. 3B ein Fall mit hoher Analytkonzentration dargestellt ist. In Fig. 3A zeigt die obere Abbildung einen Mikropartikel 5, an dessen Oberfläche Antikörper 10 immobilisiert sind. Nur ein kleiner Teil dieser Antikörper 10 ist mit dem als Antigen wirkenden Analyt 11 besetzt. Zusätzlich befinden sich in der Analytlösung freie Antigene 11.

[0061] Weiterhin befinden sich an der Oberfläche der Platinielektrode 2 ebenfalls von den Antikörpern 10 verschiedene Antikörper 12, die ebenfalls Antigene 11 binden. In der unteren Darstellung in 3A ist zu erkennen, wie der Partikel 5 über eine Sandwichanordnung an die Elektrodenoberfläche 12 gebunden wird und die gesamte freie Elektrodenoberfläche ausfüllt und so jegliche elektrochemische Umsetzung an der freien Elektrodenoberfläche verhindert. Der Partikel ist dabei lediglich durch eine Sandwichanordnung an die freie Elektrodenoberfläche gebunden, so daß eine geringe Kraft, in der Figur durch den Pfeil angedeutet, genügt, um den Partikel von der Elektrodenoberfläche zu lösen. Die Größe der Kraft gibt folglich Aufschluß über die Anzahl der Sandwichanordnungen, d. h. der Bindung des Partikels an die freie Elektrodenoberfläche und damit über die Konzentration des Analyten der zu analysierenden Lösung.

[0062] Fig. 3B zeigt dieselbe Anordnung mit einer hohen Konzentration von Analyt in der zu analysierenden Lösung. Zu erkennen ist nunmehr, daß die meisten auf dem Partikel immobilisierten Antikörper 10 mit dem Analyt-Antigen 11 besetzt sind. In der unteren Darstellung in 3B ist zu erkennen, daß sich insgesamt vier Sandwichanordnungen ausbilden. Die mit dem Pfeil dargestellte Kraft, die erforderlich ist, um den Partikel 5 von der freien Elektrodenoberfläche zu lösen, ist folglich erheblich größer als bei der geringen Analytkonzentration aus Fig. 3A. Auch hier gibt folglich die erforderliche Kraft, um den Partikel 5 von der freien Elektrodenoberfläche zu lösen, ein Maß für die Konzentration des Analyten in der zu analysierenden Lösung.

Patentansprüche

- Verfahren zur Erfassung und/oder Bestimmung der Konzentration von Analyten in einem zu analysierenden Fluid, **dadurch gekennzeichnet**, daß das zu analysierende Fluid mit Partikeln in Kontakt gebracht wird, auf deren Oberfläche für den Analyten spezifische erste Fängerstoffe, die den Analyten binden, angeordnet sind, die Partikel anschließend oder zugleich mit mindestens einer Elektrode in Kontakt gebracht werden, auf deren Oberfläche für den Analyten spezifische zweite Fängerstoffe, die den Analyten binden, angeordnet sind und die sich in einer Elektrolytlösung, die eine elektrochemisch umsetzbare Substanz enthält, befindet oder in diese anschließend eingebracht wird, an

die Elektrode eine Spannung angelegt, auf die Partikel eine von der Elektrodenoberfläche weg gerichtete Kraft mit veränderlicher Stärke ausgeübt wird und die Kraft erfaßt wird, bei der der Stromfluß über die Elektrode ansteigt.

2. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß an die Elektrode eine Spannung mit einem Gleichspannungsanteil, der einen Umsatz der elektrochemisch umsetzbaren Substanz erzeugt, sowie einem Wechselspannungsanteil angelegt wird.

3. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß der von dem Wechselspannungsanteil erzeugte Stromfluß in der Elektrolytlösung erfaßt wird.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Partikel mit magnetischen und/oder elektrischen Eigenschaften verwendet werden.

5. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß elektrisch geladene oder elektrisch polarisierbare Partikel verwendet werden.

6. Verfahren nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Partikel verwendet werden, die zumindest teilweise paramagnetische, diamagnetische, ferromagnetische, ferrimagnetische oder antiferromagnetische Eigenschaften besitzen.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als von der Elektrodenoberfläche weggerichtete Kraft mit veränderlicher Stärke auf die Partikel eine mechanische, elektrische und/oder magnetische Kraft ausgeübt wird.

8. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß als von der Elektrodenoberfläche weggerichtete Kraft mit veränderlicher Stärke auf die Partikel eine Kraft mittels eines homogenen oder inhomogenen magnetischen und/oder elektrischen Feldes, mittels einer Strömung, mittels Schall, Ultraschall und/oder mittels einer Temperaturerhöhung ausgeübt wird.

9. Verfahren nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die auf die Partikel ausgeübte von der Elektrodenoberfläche weggerichtete Kraft mit veränderlicher Stärke kontinuierlich ansteigt.

10. Verfahren nach einem der drei vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kraft bestimmt wird, bei der der Stromfluß durch die Elektrode stark ansteigt.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel zuerst mit der zu analysierenden Flüssigkeit in Kontakt gebracht und anschließend in die Elektrolytlösung eingebettet werden.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel in der Elektrolytlösung mit den Analyten in Kontakt gebracht werden.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel vor dem Ausüben der von der Elektrodenoberfläche weggerichteten Kraft mit veränderlicher Stärke zu der Elektrode transportiert (fokussiert) werden.

14. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel mittels Sedimentation, einem elektrischen Feld und/oder einem magnetischen Feld zu der Elektrode transportiert wer-

den.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die ersten und zweiten Fängerstoffe identische Stoffe sind. 5
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die ersten und zweiten Fängerstoffe verschiedene Bereiche des Analyten binden. 10
17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrochemisch umsetzbare Substanz in der Elektrolytlösung vor oder nach der Kontaktierung der Partikel mit der Elektrode in der Elektrolytlösung erzeugt oder dieser zugegeben wird. 15
18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Elektroden ein Elektrodenarray verwendet wird. 15
19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Elektroden Mikroelektroden verwendet werden. 20
20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Elektrode mit einer dem Querschnitt der Partikel vergleichbaren Größe der Oberfläche verwendet wird. 20
21. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß als Elektroden Mikroelektroden mit einem Durchmesser zwischen 1 µm bis 5 µm verwendet werden. 25
22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Elektroden aus Platin, Gold oder Kohlenstoff verwendet werden. 30
23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Elektroden verwendet werden, die in eine Isolatormatrix eingebettet sind. 35
24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Fänger moleküle verwendet werden, die mit dem Analyt über Rezeptor-Ligand-, Antikörper-Antigen-, Antikörper-Hapten-, Antikörperfragment-Antigen-Wechselwirkung oder dergleichen wechselwirken. 40
25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Fängerstoffe Aptamere, Proteine, Nukleinsäuren, Oligonukleotide, DNS, RNS und/oder ganze Zellen oder Zellfragmente verwendet werden. 45
26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Partikel, die Glas oder Polystyrol enthalten, verwendet werden. 50
27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Partikel Beads, insbesondere magnetische Beads, verwendet werden, an deren Oberfläche Fängerstoffe, insbesondere Fänger moleküle, immobilisiert sind. 50
28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Partikel mit einem Durchmesser zwischen 1 µm bis 5 µm verwendet werden. 55
29. Vorrichtung zur Erfassung und/oder Bestimmung der Konzentration von Analyten in einem zu analysierenden Fluid mit einem Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch mindestens eine Elektrode, auf deren Oberfläche für den Analyten spezifische Fängerstoffe angeordnet sind, die den Analyten binden, 60
- eine Vorrichtung zum Anlegen einer elektrischen Spannung an die Elektrode, die in einer Elektrolytlösung, in der sich die Elektrode befindet, 65
- eine elektrochemische Umsetzung einer Substanz be-

wirkt,

- eine Vorrichtung zur Erzeugung einer skalierbaren Kraft auf Partikel, die an der Oberfläche der Elektrode gebunden sind, sowie
- eine Vorrichtung zur Erfassung der Änderung des Stromflusses über die Elektrode, während von der Vorrichtung zur Erzeugung einer skalierbaren Kraft eine Kraft ausgeübt wird derart, daß an der Elektrode gebundene Partikel von der Elektrode gelöst werden.
30. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, gekennzeichnet durch mehrere Elektroden, auf deren Oberfläche für den Analyten spezifische Fängerstoffe angeordnet sind, die den Analyten binden.
31. Vorrichtung nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Fängerstoffe Rezeptoren für die Analyten oder Antikörper bzw. Antikörperfragmente, die gegen die Analyten gerichtet sind, enthalten.
32. Vorrichtung nach einem der drei vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektrode oder Elektroden Mikroelektroden sind.
33. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroelektroden einen Durchmesser zwischen 1 µm und 5 µm aufweisen.
34. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 29 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektrode bzw. die Elektroden auf einem Substrat angeordnet sind.
35. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 29 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden in einer Inertmatrix eingelagert sind.
36. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 29 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Magneten aufweist, durch den eine magnetische Kraft auf die an der Oberfläche der Elektrode oder Elektroden angeordneten Substanzen ausübar ist.
37. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß der Magnet ein Permanentmagnet und/oder ein Elektromagnet ist.
38. Vorrichtung nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstand zwischen der Elektrode bzw. den Elektroden und dem Magnet veränderbar ist.
39. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 29 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine der Elektroden von einer Spule umgeben ist.
40. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 29 bis 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Fängerstoffe Aptamere, Proteine, Nukleinsäuren, Oligonukleotide, DNS, RNS und/oder ganze Zellen oder Zellfragmente sind.
41. Verwendung eines Verfahrens und/oder einer Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zum Nachweis von Aptameren, Proteinen, Nukleinsäuren, Oligonukleotiden, DNS, RNS und/oder ganzen Zellen oder Zellfragmenten als Analyten.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

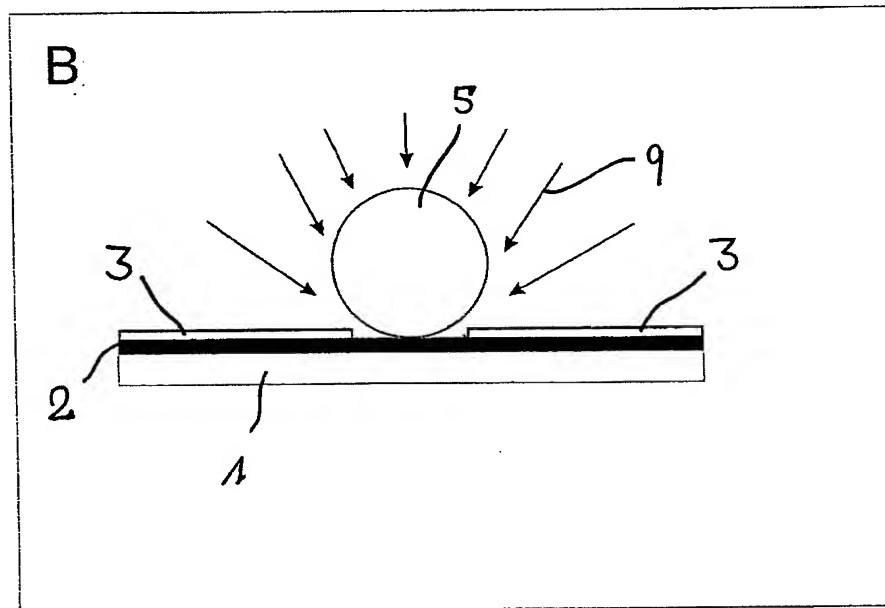
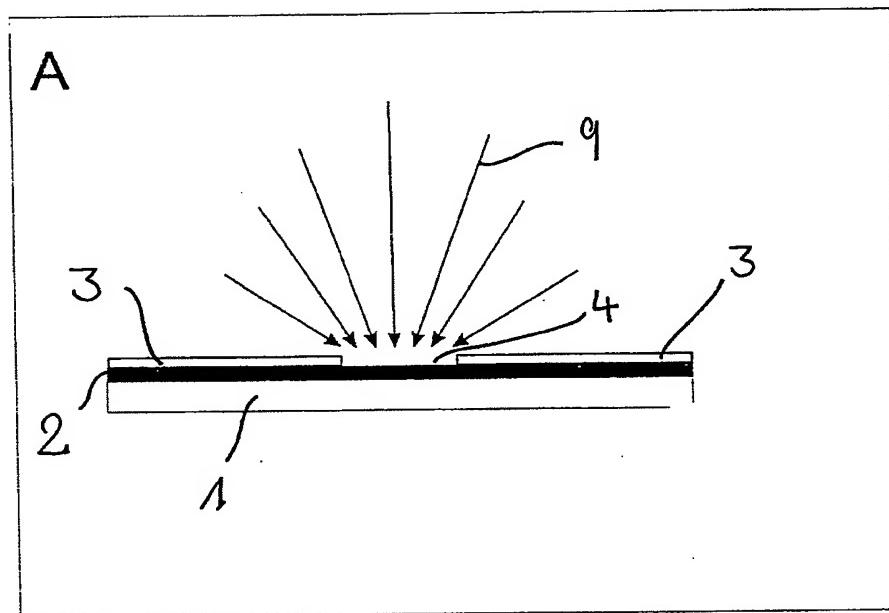


Fig. 1

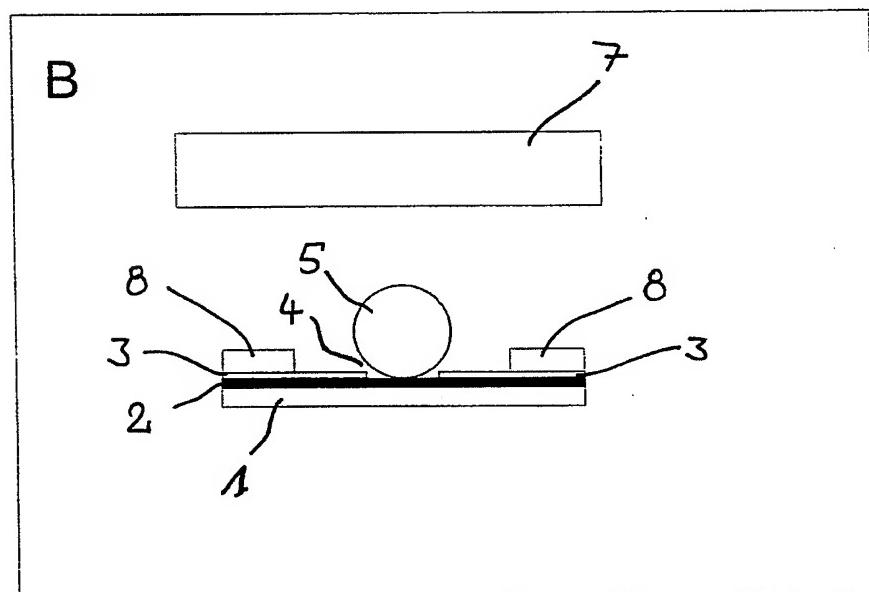
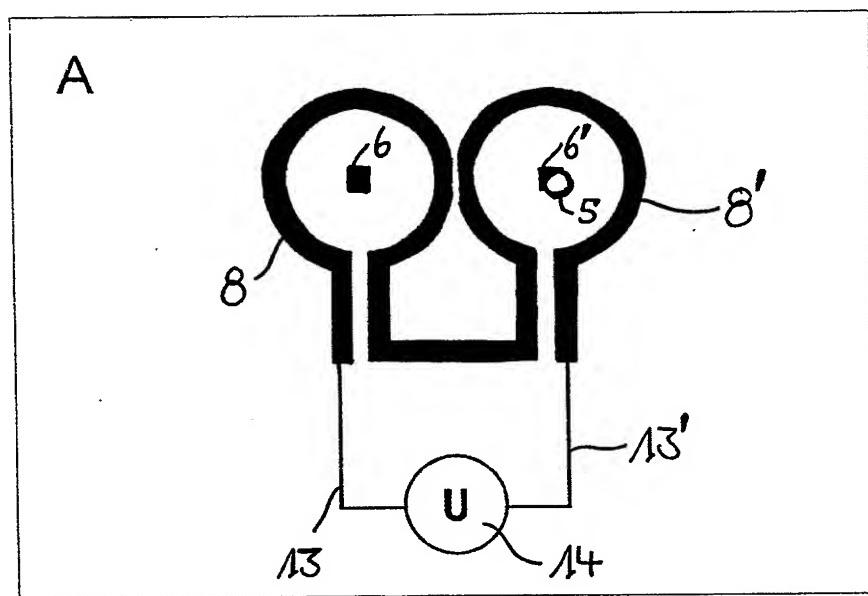


Fig. 2

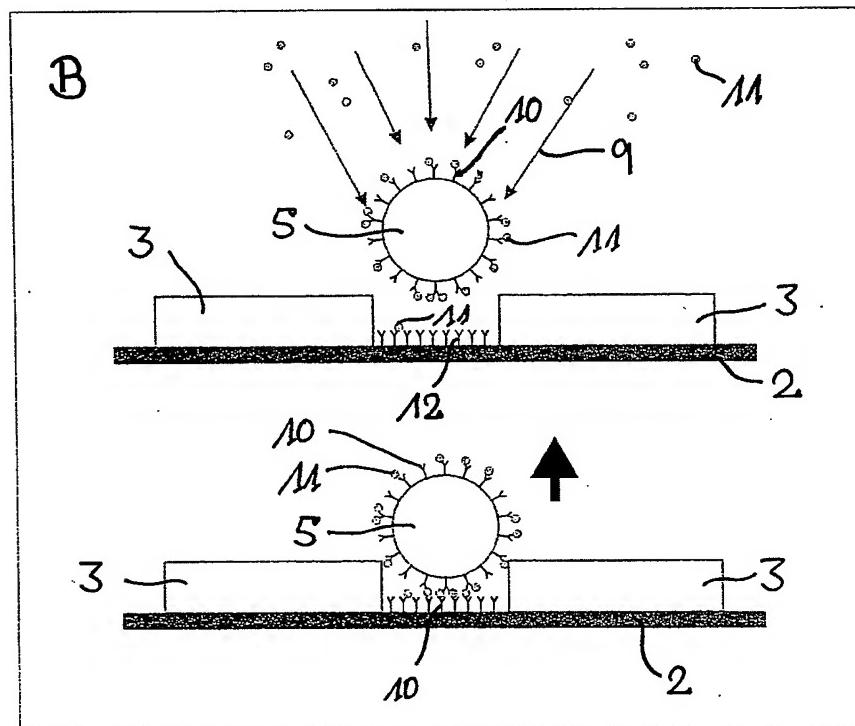
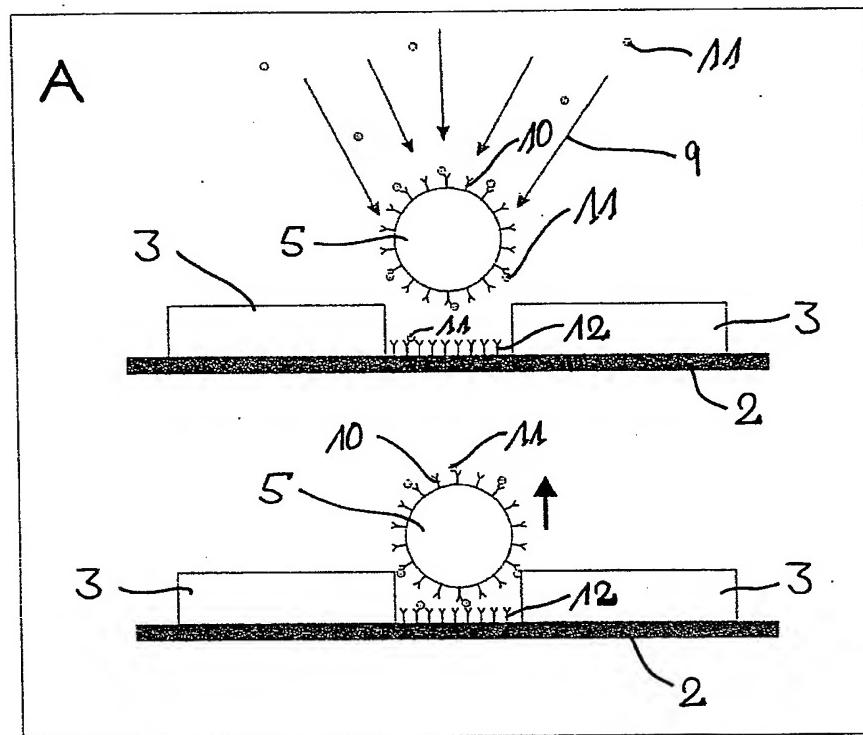


Fig. 3.